

关于新药(西药)立题的若干思考

倪慕慈 (浙江省卫生厅药品审评办公室, 杭州 310004)

药品的低水平重复研究、生产, 同品种药品的竞相仿制, 既不利于新药研制和对生产企业的知识产权保护, 亦阻碍药品工业现代化的进程, 加剧药品生产经营秩序的混乱程度。我国新药统一审批11年来, 取得了很大成绩, 国家也一直强调、支持新

药的研究开发, 1996年的中国科学院、工程院院士大会上, 院士们发言最多的也是在这方面, 企业要成为市场的主体则必须是科技开发的主体。然而, 低水平品种的重复申报、某些原料药及剂型的选题不当、盲目决策的情况仍时时存在, 也导致了审批

的重复性高,不少已批新药档次低,市场寿命周期短、竞争力差,首家研制的企业预期收益差。

一个能埋头认真进行新药研究工作的专业人员不一定是一个选题“能手”,它还涉及宏观管理,从科技含量、市场容量、国内外动态、投资效益、发展前景等等综合分析。本文就新药(西药)的立题提出一些可思考的内容供探讨。

1 信息的重要性已不言而喻,诸如国外商品已上市及批准进口情况,国内开发的进展情况(临床前阶段还是已结束临床研究申报生产),国外新版药典及其增补本收载品种情况,我国国家标准新增品种情况,政策及市场的变化等等。另外,仿制国外品种是否涉及知识产权、专利保护等均需认真检索以及明确国外厂商有无向我国申请行政保护;对此,卫生行政部门药审机构不承担责任,如发生纠纷、侵权,后果要由研制单位自负。

二类原料药如国内已有多家单位在开发,即使时间还来得及,有无必要再立题(因对申报资料及临床研究要求高,开发周期长,费用大)。要注重创制有知识产权的技术和品种以及国家鼓励的原用进口原料药研制剂的原料药国产化。对一、二类药品首先要着眼于国家重点发展的品种。

2 加强立题咨询论证工作,新药研制不能要求没有一点风险,但这不等同于冒险,要用科学的态度,务实的精神,通过周密的调查,避免决策性浪费(论证也包括不可行性论证)。对三类以上品种,尤需请专家结合临床应用前景考虑。立题时起点要高,有谓“大的要强,小的要特”。制剂要多采用新技术新辅料,求“精”不求多,要强化创新意识,提高技术含量。选择有一定技术难度的,别人也不易仿制。

3 在作为四类的剂型改变中,对研制单位来说,要考虑有何特色。均为内服的片、胶囊改为颗粒、软胶囊、溶液、糖浆、滴丸、咀嚼片、分散片等,以及肠溶、缓(控)释制剂,需根据药物本身性质(如味苦,易氧化)、用药对象、服药次数或不良反应等确定。有的小规格的抗生素颗粒剂、糖浆剂、口服溶液剂本身就是针对儿童开发的,不妨在品名上就明确“小儿××颗粒”……,不必耽心销售受到限制;有的品种只适于成人服用,如某氟喹诺酮颗粒剂,原意可能也打算应用于儿童,虽获准生产,但批准时限定“18岁以下患者忌用”,对成人一次服量要3~4包就不实际。还有如参考国外抗口干药盐

酸毛果芸香碱而改成的硝酸毛果芸香碱(中国药典收载)的片剂,有无不断开发另一些内服剂型的必要?它的市场容量有多大?复方伪麻黄碱制剂连副本转让将会有近百家企业,后面批准的一些企业占领市场份额有多少?还有同一企业同时申报相同组方的“伪麻”片、胶囊或同时申报某抗生素的口服溶液、干糖浆有无必要?有的把水针剂改为粉针剂,是着眼于增加稳定性还是单纯为增加一种新剂型?

4 改变其他给药途径为注射途径的要特别慎重,要了解国外有无注射给药的商品及文献,要提供充分依据,交代清楚处方来源。对改为注射途径的,为保证安全计,必须有注射途径的药代动力学(以至长期毒性)的研究资料或文献;反之,国外有注射途径商品也不一定都值得仿效。

5 对复方制剂的仿制或创制,应该说潜力很大,如一些抗结核菌、幽门螺杆菌药。为审批方便,现以仿制为多,如国外一些心血管药复方,要结合国内患者情况并了解有无批准进口,有的组合、配比并不统一适用国人,即使批准,可能导致“大医院不用,小医院滥用”。

6 对缓(控)释制剂,从已批准的品种看,较多的是非甾体解热镇痛抗炎药及需长期、频繁服药的心血管药还有外用贴片。要注意辅料的品种、质量能满足需要,工艺上要实验室与大生产都能过关。

7 价格因素在前述内容中也要作考虑,公费医疗制度改革后,则必然更为重要;能内服的不注射,有相似疗效及副作用的同病种两种药物的内服制剂,如果原料药生产成本相似,而一种一次用量仅5mg剂量小,另一种却为100mg,就会影响到经济效益。

8 对一些补充矿物质或微量元素的药物如葡萄糖酸钙(锌、亚铁),不仅药用于补钙、锌、铁,还可用于强化食品。为提高含钙含锌量,已批准有枸橼酸钙、枸橼酸锌,正在开发的醋酸钙(USP)、碳酸钙(中国药典1995年版)制剂等。还有一种创新是利用协同作用的阿司匹林锌、诺氟沙星锌,后者外用较诺氟沙星银稳定且价廉。营养药(包含多种维生素)的开发,一定要有依据,切忌搞拼凑方。

最后应该指出,几年后作为与国际接轨的一项重要内容,我国将推行药品按处方药和非处方药(OTC)的管理体制,它的实施,必将对我国新药的研究开发和用药结构产生影响,不在此文赘述。

收稿日期:1996-09-03